

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-170171

(P2001-170171A)

(43) 公開日 平成13年6月26日 (2001.6.26)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-コ-ド* (参考)
A 6 1 M 1/16	5 0 0	A 6 1 M 1/16	5 0 0 4 C 0 7 7
B 0 1 D 71/76		B 0 1 D 71/76	4 D 0 0 6

審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平11-362961	(71) 出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22) 出願日	平成11年12月21日 (1999.12.21)	(72) 発明者	小澤 英俊 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内
		(72) 発明者	中島 秀和 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内
		(72) 発明者	和田 茂久 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液処理用半透膜およびそれを用いた血液処理用透析器

(57) 【要約】

【課題】 親水性高分子の溶出が少なく、かつ、軽量で取扱性に優れた血液処理用透析器およびそれに適した血液処理用半透膜を提供する。

【解決手段】 (1) 疎水性高分子、親水性高分子を構成成分として含んだ半透膜において、該半透膜の乾燥前透水性能に対する乾燥後透水性能が1/2以上であり、かつ、該親水性高分子の半透膜中からの溶出量が10 ppm以下である血液処理用半透膜。

(2) 上記(1)項の記載の血液処理用半透膜を用いた血液処理用透析器。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】疎水性分子、親水性分子を構成成分として含んでなる半透膜において、該半透膜の乾燥前透過性能に対する乾燥後透過性能が $1/2$ 以上であり、かつ、該親水性分子の半透膜中からの溶出量が 10 ppm 以下である血液処理用半透膜。

【請求項 2】疎水性分子がポリスルホン系樹脂、親水性分子がポリビニルピロリドンである請求項 1 記載の血液処理用半透膜。

【請求項 3】ポリビニルピロリドン含有率がポリスルホン系樹脂に対して $1 \sim 10$ 重量%である請求 2 記載の血液処理用半透膜。

【請求項 4】アルブミン透過率が 3% 以下である請求項 1～3 のいずれかに記載の血液処理用半透膜。

【請求項 5】請求項 1 記載の血液処理用半透膜を用いた血液処理用透析器。

【請求項 6】疎水性分子がポリスルホン系樹脂、親水性分子がポリビニルピロリドンである請求項 5 記載の血液処理用透析器。

【請求項 7】ポリビニルピロリドン含有率がポリスルホン系樹脂に対して $1 \sim 10$ 重量%である請求 5 記載の血液処理用透析器。

【請求項 8】アルブミン透過率が 3% 以下であることを特徴とする請求項 5～7 のいずれかに記載の血液処理用透析器。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は膜性能が乾燥によっても変化が少なく、かつ親水性分子の溶出が少ない血液処理用半透膜、および、それを用いた血液処理用透析器に関するものである。

【0002】

【従来の技術】人工腎臓を含む血液処理用の半透膜は、天然素材セルロース、また、その誘導体であるセルロースジアセテート、セルローストリアセテート、時代の変化とともに、合成高分子が登場し、ポリスルホン、PMA、ポリアクリロニトリルなどが幅広く使用され、近年ではセルロースを PEG などで処理し、血液適合性を改良した改質膜も使用されるようになってきた。慢性腎不全患者の血液処理法についてはアルブミンの漏れは最小限に抑えつつ、その他の低分子蛋白を積極的に除去する試みがなされている。膜の改良だけでなく、血液透析濾過法 (HDF) や、ブッシュ&プル法が透析効率の向上や低分子蛋白の積極除去のため開発された。現在、膜素材の中で透水性能が高いポリスルホンが、このような透析手法の進歩に合致したものとして、幅広く使用されるに至っている。ポリスルホンは熱可塑性の耐熱エンジニアングプラスチックとして自動車、電気、医療用具の分野で幅広く用いられているが、ポリスルホンのみで

のコントロールができないだけでなく、疎水性のために血液との親和性に乏しく、血小板などの血液成分が付着しやすく、残血の原因となるだけでなく、膜性能の低下も激しく起こる。さらに、エアロロック現象を起しやすいため、このままでは血液処理用に用いることはできない。従って、孔形成材として無機塩などを混入し、脱離することで孔を形作り、後で親水性処理する方法や、予め、親水性高分子を造孔剤として混入し、脱離させてポアを形成後、残った親水性成分で同時にポリマー表面を親水化し、これを半透膜、逆浸透膜として用いる方法が考案された。例示すると (1) 金属塩を入れて製膜する方法 (2) 親水性高分子を入れて製膜する方法 (3) 多価アルコールを入れて製膜する方法などがすでに開示されている。しかし、特開昭 61-232860、特開昭 58-114702 のようにポリエチレングリコール等の多価アルコールを入れて製膜を行う場合、洗浄が不十分の場合、膜に残存するポリエチレングリコール等の溶出によって、透析時に患者の目に異常が起る場合もある。金属塩類の場合はポアサイズが大きすぎて透析膜には不適である。また、特公平 5-4373 でドライタイプの透析膜が記載されているが、親水性高分子の溶出が少なく、かつ透水性能が高いドライタイプの膜は開示されていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】長期透析による副作用、合併症が数多く報告され、ポリスルホン血液透析膜に多く含まれる親水性高分子は人体から見れば異物である。この溶出を抑えることは長期透析時の体内蓄積を防ぎ、副作用を防止する観点から重要な技術である。すでに水充填の γ 線滅菌品 (ウェットタイプ) は高透水性能と架橋による親水性高分子の溶出が抑えられているが、水充填のため重く、取扱性に欠けるという問題があった。

【0004】本発明は、この技術とは異なり、軽い・凍結しないなどの利点があるドライタイプの半透膜において、従来欠点とされていた透水性・透析性能をウェットタイプ並に向上させ、かつドライタイプにおけるエチレンオキシドガス (以下 EOG と略す。) 滅菌、高圧蒸気滅菌品では従来困難であったとされた、膜の親水性高分子の溶出を抑えられた血液処理用半透膜ならびに、それを利用した透析器を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明は上記課題を達成するため、次の構成を有する。

(1) 疎水性分子、親水性分子を構成成分として含んでなる半透膜において、該半透膜の乾燥前透過性能に対する乾燥後透過性能が $1/2$ 以上かつ、該親水性高分子の半透膜中からの溶出量が 10 ppm 以下であることを特徴とする血液処理用半透膜。

特開2001-170171

血液処理用透析器。

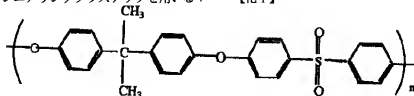
【0006】

【発明の実施の形態】半透膜を構成する疎水性高分子として、例えば、ポリスルホン、ポリアミド、ポリイミド、ポリフェニルエーテル、ポリフェニレンスルフィドなどほとんどのエンジニアリングプラスチックを用いる*

*ことができるが、下記示式で表されるポリスルホンが特に好ましい。ポリスルホンは下記基本骨格からなるが、ベンゼン環部分を修飾したのもを用いることができる。

【0007】

【化1】



【0008】親水性高分子としては、例えばポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが用いられ、単独で用いてもよいし、混合して用いてもよい。工業的にも比較的手ししやすいポリビニルピロリドンが好ましい。また、親水性高分子は分子量が異なる2種類以上を用いることも好ましい。その場合、重量平均分子量で5倍以上異なるものを用いることが好ましい。本発明において半透膜を形成するために用いられる原液としては疎水性高分子、親水性高分子、溶媒、および添加剤からなることが好ましい。溶媒については疎水性高分子、親水性高分子、添加剤の3者を良く溶かす両性溶媒が用いられる。ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、アセトアルデヒド、2-メチルピロリドンなどであるが、危険性、安定性、毒性の面からジメチルアセトアミドが好ましい。添加剤はポリスルホンの良溶媒で親水性高分子と相溶性を持つもので、アルコール、グリセリン、水、エステル類等であるが、プロセス適性の面から特に水が好ましい。

【0009】また、製膜原液の粘度は市販されている疎水性高分子の分子量が低いことから、親水性高分子の分子量に依存する。原液粘度の低下はその中空糸製膜時に糸切れ、糸揺れなどを起こし安定性を悪化させる。そのためPVPは高分子量のものを用いることが好ましく、PVPを混合して用いる場合には平均分子量を20万以上に上げるのが好ましい。

【0010】次に製膜原液のポリマー濃度について述べる。前述の点からポリマー濃度は上げるに従って製膜性は良くなるが逆に空隙率が減少し、透水性能が低下するため最適範囲が存在する。本発明のように膜を乾燥させても高い選択透過性と低アルブミン透過性を兼ね備えた膜を得るためには疎水性高分子の濃度は10～20重量%が好ましく、さらに好ましくは12～18重量%、親水性高分子の濃度は2～20重量%が好ましく、さらに好ましくは3～15重量%である。さらに、分子量の異なる2以上の親水性ポリマーを用いる場合には、原液中の分子量10万以上のポリマーの混和比率は1～

製膜困難となるだけでなく、透水性、拡散性能が低下する傾向がある。逆に低すぎる場合、高分子尿毒蛋白を透過させるための適当なネットワークを構築できない傾向がある。

【0011】次いで、製膜方法の一態様を以下に説明する。上述したような構成の製膜原液を芯液と同時に2重スリット管構造の口金から同時に吐出させ、中空糸膜を成形する。その後、所定の水洗、乾燥工程、クrimp工程を経た後、巻き取られ、適当な長さにかットした後、ケースに挿入され、ポッティング材によって端部を封止し、モジュール化される。

【0012】特に本発明の場合、モジュール化までの工程において、膜を保湿剤で保持し、乾燥工程を一切入れないという方法を用いず、膜の収縮を考慮した原液設計を行って、保湿剤を用いずに乾燥する操作を行うことにより、本発明の乾燥前透水性能に乾燥後透水性能が1/2以上の膜を得ることができる。

【0013】さらに、特に人工腎臓に用いる場合など、このままでは半透膜から親水性高分子の溶出が多いため、溶出物低減のためにγ線、電子線、熱、化学的に架橋を行うことが好ましい。空気存在下(酸素存在下)でのγ線照射は励起した酸素ラジカルによって高分子の主鎖が切れ、分解が起ることため、好ましくは膜の自重に対して100以上1000%未満さらに好ましくは100～600%の水を飽和させて、不活性ガスで空気を置換した後、γ線照射を行うと親水性高分子の溶出が好適に抑えられる。不活性ガスは窒素、アルゴン、ヘリウム、炭酸ガスなどが好適に用いられるが、特に、安価な窒素が好ましい。γ線照射量は10～50Kg yが好ましく、さらに好ましくは10～30KG yである。架橋処理により、疎水性高分子と親水性高分子が結合することで親水性高分子の溶出が減少し、後述する強制溶出試験における親水性高分子の溶出確認でもピークが確認されず、半透膜中からの溶出量が10ppm以下の膜とすることができる。ここでいう溶出量は疎水性高分子と親水性高分子の良溶媒で、溶解度が0.5g/1ml以上であり、かつ水と混合しない溶媒に一定量の中空糸を分

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

モノウム溶液 (pH 9.5) に親水性高分子を抽出し、その抽出液中の親水性高分子の濃度を意味する。かかる良溶媒としては、例えばポリスルホンとポリビニルピロリドンの場合、塩化メチレンが好適に用いられる。

【0014】これらの方法で作成された半透膜は疎水性高分子と親水性高分子のネットワークによって、その尿毒物質の拡散、有用成分であるアルブミンの阻止などの血液処理膜としての性能を発揮し、親水性高分子の溶出が少ないという特徴を有する。アルブミン透過率が3%を越えるような場合は低アルブミン血症や、高齢者の場合はその栄養状態に影響を及ぼす傾向があり、アルブミン透過率は3%以下であることが好ましい。尿毒物質としては尿素、クレアチニン、尿酸などがあるが、それぞれ、188、175、165 ml/min以上のクリアランスを有することが実用上、好ましい。また、以上のような特性を得るためには、架橋後の膜中の親水性高分子の含有率が2〜6重量%であることが好ましい。極端に低い場合は水濡れ性が低下し、血液と接触した際に凝固を引き起こす。また、架橋後の膜は5〜15重量%の不溶化物を含んでいることが好ましい。

【0015】以上の通り、本発明により得られた血液処理用半透膜は、湿潤保持剤の付着されていない状態で乾燥させる製造工程と、さらに製膜後架橋するという製造工程を採用することにより半透膜の乾燥前透過性能に対する乾燥後の透水性能が1/2以上であるという構造を形成することができる。その結果、ドライの状態で使用しても、透水性能の低下が少なく、かつ溶出物の漏れも少ないという優れた効果を有する透析器とすることができる。ドライ状態で使用できるため、軽く、凍結の心配がなく、取り扱いが容易で高性能な半透膜を提供することが出来、透析コストの削減にも寄与できる。また、乾燥による透析性能低下が少ないため、各種の温度・滅菌条件でも高い透析性能を実現する。同時に人体から見れば異物である親水性高分子の溶出を抑えることができ、医療用具の安全性を高めることができる。本発明の透析器は人工腎臓、血漿分離膜、体外循環吸着用担体などの血液処理用途に適用可能である。

【0016】

【実施例】次に実施例に基づき本発明を説明する。

【0017】用いた測定法は以下の通りである。

(1) 透水性能の測定

中空糸両端部を封止したガラス管ミニモジュール (本数36本:有効長10cm) の中空糸内側に水圧100mmHgをかけ、外側へ流出してくる単位時間当たりの濾過量を測定した。透水性能は下記の式で算出した。

【0018】

【数1】

$$UFR(ml/hr/m^2/mmHg) = \frac{Q_w}{P \times T \times A}$$

【0019】ここでQW:濾過量(ml) T:流出時間(hr)

P:圧力(mmHg)

A:膜面積(m²) (中空糸内表面面積換算)

(2) 乾燥による性能変化の確認

湿潤剤が付着していなければ、そのまま下記条件で、乾燥しても良いが、付着している場合、湿潤剤を除くために、中空糸10gを150mlの純水に浸漬し、24時間放置する。この操作を2回繰り返した後、糸束の状態で、100℃で24時間乾燥し、その前後での透水性能を測定する。

(3) 溶質のクリアランス測定

昭和57年9月発行日本人工臓器学会編ダイアライザー性能評価基準に基づいて行った。この中で測定方法が2種類あるが、本実験はTMP0mmHgを基準とした。各溶質の内、特にVB12は光による分解が起こるため、サンプリング後、測定当日のうちに測定することが望ましい。クリアランスは以下の式を用いて計算した。膜面積が異なるものについては、クリアランスから総括物移動係数を計算し、そこから面積換算を行うことができる。

クリアランス

【0020】

【数2】

$$Cl(ml/min) = \frac{C_{Bi} - C_{Bo}}{C_{Bi}} \cdot Q_B$$

【0021】ここでC_{Bi}:モジュール入側濃度、

C_{Bo}:モジュール出口側濃度

Q_B:モジュール供給流量 (ml/min)

(4) アルブミン透過率の測定

血液槽に温度37℃で保温したヘマトクリット30%、総蛋白量6.5g/dlの牛血 (ヘパリン処理血) を用いて、中空糸内側にポンプで200ml/minで送った。その際、モジュール出口側の圧力を調整して、濾過量がモジュール面積1m²当たり20ml/min (すなわち1.6m²では32ml/min) かるようにし、濾液、出口血液は血液槽に戻した。環流開始後1時間後に中空糸側入り口、出口の血液、濾液をサンプリングし、血液は遠心分離により血清に分離した後、商品名A・G B-テストワコー (和光純薬) のBCG (プロムクレゾールグリーン) 法キットによって分析し、その濃度からアルブミン透過率 (%) を算出した。また、濾液の濃度算出に当たって、アルブミンの検量線については、良好な感度を得るため、低濃度での検量線を作成する目的で、キット付属の血清アルブミンを適宜、希釈して作成した。

【0022】

【数3】

$$\text{777} \text{ ミン透過率 (\%)} = \frac{2 \times C_i}{(C_{Bi} + C_{Bo})} \times 100$$

【0023】ここで C_F: 濾液中、C_{Bi}: モジュール入り口、C_{Bo}: モジュール出口のアルブミン濃度

(5) 強制溶出試験における水層に移動した親水性高分子ポリビニルピロリドン濃度の測定透析モジュールを血液側から透析液側へ純水 1 リットルで洗浄し、モジュールから取り出した中空糸 1 g を塩化メチレン 10 ml に入れ、3 時間攪拌して溶解し (仕込量 10 wt% vol %)、0.1 N-塩化アンモニウム溶液 (pH 9.5) 10 ml で抽出を行い、そのまま、得られた塩化メチレン-水溶液を超遠心機 (20000 rpm × 15 min) で分離し、水層を細孔径 0.5 ミクロンのフィルタで濾過を行いサンプル液とした。

【0024】この溶液を温度 23℃ で東ソー TSK-gel-GMPWXL 2 本直列につないだ理論段数 (8900 段 × 2) のカラムを用い、移動相として 0.1 N-塩化アンモニウム溶液 (pH 9.5)、流量 1.0 ml/min、サンプル打ち込み量 0.2 ml で分析を行った。9 種の単分散ポリエチレングリコールを基準物質にして分子量校正を行い、標品の PVP のピーク面積-濃度検量線を作成し、サンプルの PVP ピーク面積から水層 (5 ml) に移動した PVP 濃度を求めた。PVP が検出されたサンプルは、回収率 (水相への移動量) を標品から求め、その回収率を元に水相の PVP 濃度から中空糸当たりの溶出量を換算して求めた。

(6) 元素分析法によるポリビニルピロリドンの含有率の測定

γ 線照射後のサンプルを常温、真空ポンプで乾固させ、その 10 mg を CHN コーダーで分析し、窒素含有量からポリビニルピロリドンの含有率を計算した。

(7) 不溶物量の測定

γ 線照射後の中空糸膜 10 g を取り、100 ml のジメチルホルムアミドに溶解した。遠心分離機で 1500 rpm 10 分で不溶物を分離し、上澄み液を捨てる。この操作を 3 回繰り返し、さらに純水 100 ml で洗浄、同様に遠心分離操作を 3 回繰り返し、残った固形物を蒸発乾固し、最後に真空ポンプで乾燥した。その重量から不溶物の含有率を求めた。

実施例 1

ポリスルホン (アモコ社 Udel-P3500) 4 部、(アモコ社 Udel-P1700) 12 部、ポリビニルピロリドン (インターナショナルスペシャルプロダクツ社; 以下 ISP 社と略す) K30 4 部、ポリビニルピロリドン (ISP 社 K90) 2 部をジメチルアセトアミド 77 部、水 1 部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は 50℃ で 13.4 Pa・s であった。この原液を温度 50℃ の紡糸口金部へ送り、外径 0.35

でジメチルアセトアミド 65 部、水 35 部からなる溶液を吐出させ、中空糸膜を形成させた後、温度 30℃、露点 28℃ で調湿し、10 ミクロン以下のドライミストを加えた 250 mm のドライゾーン雰囲気を経て、ジメチルアセトアミド 20 重量%、水 80 重量% からなる温度 40℃ の凝固浴を通過させ、80℃ 60 秒の水洗工程、135℃ の乾燥工程を 2 分通過させ、160℃ のクリンブ工程を経て得られた中空糸膜を巻き取り束とした。この中空糸膜を 1.6 m² になるように、ケースに充填し、ポッティングし、端部を両面開口させて、透析モジュールとした。

【0025】モジュール化後、脱気工程を経た、温水 (37℃) で、血液側を毎分 200 ml/min で 1 分充填した後、血液側を止め、不活性ガス (窒素) 圧力 0.1 MPa、15 秒で充填水を押し出した。この時の中空糸膜の抱液率は 320% であった。透析液側も不活性ガスで置換後、最後に不活性ガス封入状態で湿潤状態のまま、γ 線照射 (25 KGy) を行った。透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12 のクリアランスはそれぞれ 195 ml/min、185 ml/min、180 ml/min、186 ml/min、145 ml/min、透水性能 756 ml/h·m²·mmHg、アルブミン透過率 1.5% であった。また、乾燥後の中空糸の透水性能は 7.2 ml/h·m²·mmHg であり、性能低下は観測されなかった。

【0026】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ 3.5% であった。また、γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ 7.2% であった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動した PVP の濃度を調べた結果、ピークが現れず検出されなかった。

実施例 2

ポリスルホン (アモコ社 Udel-P3500) 4 部、(アモコ社 Udel-P1700) 12 部、ポリビニルピロリドン (ISP 社 K30) 3 部、ポリビニルピロリドン (ISP 社 K90) 3 部をジメチルアセトアミド 77 部、水 1 部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は 50℃ で 18 Pa・s であった。実施例 1 と同様な工程を経てモジュールを作成した。

【0027】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は 330% であった。γ 線照射 (25 KGy) 後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12 のクリアランスはそれぞれ 193 ml/min、182 ml/min、178 ml/min、184 ml/min、142 ml/min、透水性能 720 ml/h·m²·mmHg、アルブミン透過率 1.8% であ

特開2001-170171
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1

m^2/mmHg であり、性能低下は観測されなかった。

【0028】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ4.0%であった。また、 γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ7.8%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。

実施例3

ポリスルホン（アモコ社 Ude1-P3500）4部、（アモコ社 Ude1-P1700）12部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K30）2部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K90）4部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で23 Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュール化した。

【0029】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は400%であった。 γ 線照射（25 KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ透水性能 $702 \text{ ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ 、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ191 ml/min 、180 ml/min 、175 ml/min 、181 ml/min 、140 ml/min 、アルブミン透過率1.0%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は727 $\text{ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ であり、性能低下は観測されなかった。

【0030】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ4.7%であった。また、 γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ8.3%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。

【0031】実施例4

ポリスルホン（アモコ社 Ude1-P3500）4部、（アモコ社 Ude1-P1700）12部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K30）1部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K90）5部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で29 Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュール化した。

【0032】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は380%であった。 γ 線照射（25 KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ透水性能 $675 \text{ ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ 、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ190 ml/min 、179 ml/min 、173 ml/min 、179 ml/min 、138 ml/min 、アルブミン透過率0.9%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は668 $\text{ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ であり、性能低下は観測されなかった。

ン量を元素分析法により測定したところ5.1%であった。また、 γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ8.9%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。

実施例5

ポリスルホン（アモコ社 Ude1-P3500）4部、（アモコ社 Ude1-P1700）12部、ポリビニルピロリドン（ISP社 K90）6部をジメチルアセトアミド77部、水1部を加熱溶解し、製膜原液とした。原液粘度は50℃で38 Pa・sであった。実施例1と同様な工程を経てモジュール化した。

【0034】水押し出し後の中空糸膜の抱液率は350%であった。 γ 線照射（25 KGy）後、透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ透水性能 $620 \text{ ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ 、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ189 ml/min 、177 ml/min 、169 ml/min 、178 ml/min 、137 ml/min 、アルブミン透過率0.8%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は656 $\text{ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ であり、性能低下は観測されなかった。

【0035】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ5.5%であった。また、 γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ9.2%となった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、実施例1と同様に検出されなかった。

比較例1

実施例1の条件で製膜された中空糸を用い、同様にモジュール化し、水充填せずEOG滅菌を行った。透水性能、各溶質におけるクリアランス、アルブミン透過率を測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB12のクリアランスはそれぞれ195 ml/min 、183 ml/min 、180 ml/min 、185 ml/min 、143 ml/min 、透水性能 $721 \text{ ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ 、アルブミン透過率1.2%であった。また、乾燥後の中空糸の透水性能は770 $\text{ml}/\text{hr}/\text{m}^2/\text{mmHg}$ であり、性能変化は観測されなかった。

【0036】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリドン量を元素分析法により測定したところ3.8%であった。また、 γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ7.6%であった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、中空糸当たり1478 ppm検出された。

比較例2

実施例1の条件で製膜された中空糸を用い、同様にモジュール化し、水充填せず高圧蒸気滅菌を行った。透水性能

測定したところ、尿素、クレアチニン、尿酸、リン酸、VB₁₂のクリアランスはそれぞれ194ml/min、183ml/min、179ml/min、184ml/min、140ml/min、透水性能 7.8 ml/hr/m²/mmHg、アルブミン透過率1.1%であった。乾燥後の中空糸の透水性能は758 ml/hr/m²/mmHgであり、性能低下は観測されなかった。

【0037】さらに、中空糸膜中のポリビニルピロリド
ン量を元素分析法により測定したところ3.2%であつ*10

*た。また、 γ 線照射後の中空糸の不溶物量を測定したところ7.3%であった。強制溶出試験における中空糸膜から水層に移動したPVPの濃度を調べた結果、中空糸当たり898ppm検出された。

【0038】

【発明の効果】本発明により、軽い・凍結しないなどの利点があるドライタイプの半透膜であって、かつ、透水性、透析性能にも優れた半透膜を内蔵した血液処理用透析器を提供することができる。

フロントページの続き

F ターム (参考) 4C077 AA05 BB01 KK12 KK21 LL01
LL05 LL11 PP15 PP18
4D006 GA13 HA02 JA02C JA13A
JA70A JB05 WA01 WB02
NB20 MC40 MC62 MC85 MC86
MC89 NA10 NA63 NA64 NA75
PB09 PB42 PB52 PC41 PC47